

PREPARATION OF 1-PHTHALAZONE DERIVATIVE HAVING AROMATIC RESIDUE SUBSTITUENT AT 2-POSITION**Publication number:** JP55098169**Publication date:** 1980-07-25**Inventor:** ISHIKAWA MASAYUKI; TANAKA HIROMICHI; EGUCHI MASAO; ITOU SHIGERU; TAKASHIMA YOSHIMI; KOBAYASHI MASAHIKO**Applicant:** MASAYUKI ISHIKAWA**Classification:****- international:** C07D237/32; A61K31/50; A61K31/502; A61P7/02; A61P9/08; A61P9/10; C07D401/04; C07D237/00; A61K31/50; A61K31/502; A61P7/00; A61P9/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/50; C07D237/32; C07D401/04**- european:****Application number:** JP19790005539 19790123**Priority number(s):** JP19790005539 19790123[Report a data error here](#)**Abstract of JP55098169**

PURPOSE: To obtain the title partly novel compound useful for preventing and treating ischemic cerebral blood vessel diseases, as a blood vessel smooth muscle relaxant or thromboxane biosynthesis inhibitor, by reacting 3-hydroxyphthalide derivative with a hydrazine derivative.

CONSTITUTION: A hydroxyphthalide derivative of formula I (R1, R2, and R3 are alkyl groups) is reacted with a hydrazine derivative of formula II [R is formula III (R4 is H or alkoxy group; R5 is group R4, halogen, or alkyl group; R6 is group R5, OH, COOH, NO2, NH2, or alkoxycarbonyl group), formula IV (R7 is H or lower alkyl group)], and if necessary esterified, reduced, or diazotized to give the partly novel 1-phthalazone derivative of formula V. The resulting compound is useful for preventing and treating ischemic cerebral blood vessel or heart diseases, and blood vessel diseases. Particularly, the compound, wherein R is formula III, R4 and R5 are H, and R6 is the group except R5, is novel.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55

⑮ Int. Cl.³
C 07 D 237/32
401/04
// A 61 K 31/50

識別記号

庁内整理番号
7431-4C
5670-4C

⑯ 公開 昭和55年

発明の数 2
審査請求 未計

AAY
ABR
ACB

(C 07 D 401/04
213/00
237/00)

⑭ 2 位が芳香族残基により置換された1-フタ
ラゾン誘導体の製法

野田市山崎246
の210

⑰ 特 願 昭54-5539

⑱ 出 願 昭54(1979)1月23日

⑲ 発 明 者 石川正幸
東京都世田谷区赤堤3丁目14の
13

⑳ 発 明 者 田中博道

㉑ 発 明 者 江口征夫
千葉市稲毛海岸

㉒ 出 願 人 石川正幸
東京都世田谷区
13

㉓ 代 理 人 弁理士 小林正

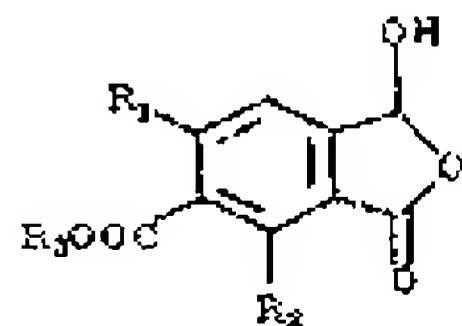
明 細 書

発明の名称

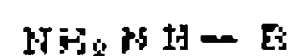
2 位が芳香族残基により置換された 1-
フトラゾン誘導体の製法

特許請求の範囲

1. 一般式

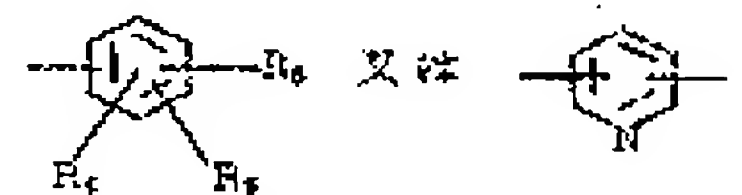


(式中 R₁、R₂ 及び R₃ は後記の意味を有する) で
表わされる 1-ヒドロキシフトライド誘導体に、
一般式



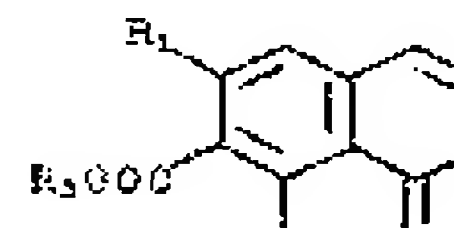
(式中 R は後記の意味を有する) で表わされる
ヒドラジン誘導体を作用させ、所望によりエス

(式中 R₁、R₂ 及び R₃ は同-
いアルキル基を意味し、R



は水素原子又はアルコキシ
ハロゲン原子、アルキル基
R₁ は水素原子、ハロゲン原
ルコキシ基、水酸基、カル
基、アミノ基又はアルコキ
は水素原子又は低級アルキ
表わされる 1-フトラゾン

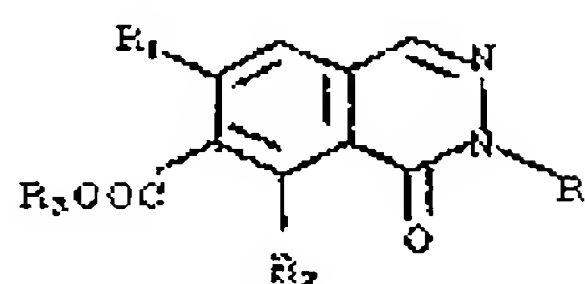
2. 一般式



フェニル基を意味する)で表わされる1-フタラゾン誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は、一般式

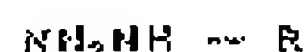


(式中 R_1 、 R_2 及び R_3 は同一でも異なつてもよいアルキル基、好ましくは低級アルキル基を意味し、 R は基



R_4 は水素原子又はアルコキシ基、 R_5 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基、 R_6 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、アミノ基又はアルコキシカルボニル基、 R_7

— 3 —



(式中 R は前記の意味を有する)で表わされるヒドラジン誘導体を作成させ、所望によりエステル化、還元又はジアゾン化することにより、工業上さらに有利に式 I の化合物を製造できることを見出した。

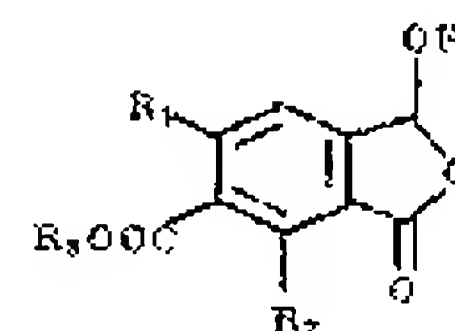
出発物質として用いられる式 II の化合物は、昭和 54 年 1 月 22 日付特許出願(2)明細書に記載の方法により製造することができ、例えば下記のものを用いられる。6-メトキシカルボニル-5,7-ジメチル-3-ヒドロキシフタライド、6-エトキシカルボニル-5,7-ジメチル-3-ヒドロキシフタライド、6-プロポキシカルボニル-5,7-ジメチル-3-ヒドロキシフタライド、6-イソプロポキシカルボニル-5,7-ジメチル-3-ヒドロキシフタライド、6-

特 徴

は水素原子又は低級アルキル基で表わされる 1-フタラゾン誘導体。

さらに本発明者は、6-フェニル-5,7-ジアルキル-3-メチルフタライドを酸化してヒドロキシフタラゾン誘導体、フェニル-又はジフェニル-1-フタラゾン誘導体を 20～150℃、好ましくは 50～100℃で反応することにより、2-フェニル-1-フタラゾン誘導体が得られることを見出した(特願昭 53-11153、昭 53-120367 号各明

本発明者はさらに検討を式



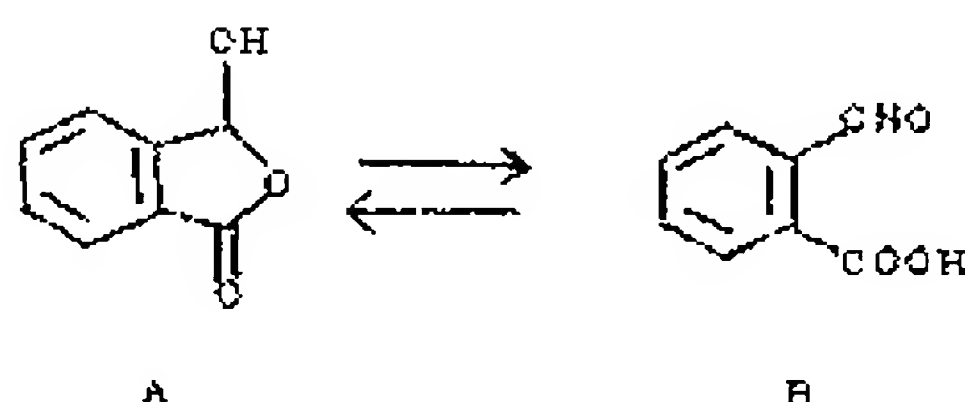
(式中 R_1 、 R_2 及び R_3 は前記の意味を有する)で表わされる 3-ヒドロキシフタラゾン誘導体

— 4 —

記のものを用いられる。フェニル、 m -又は p -トリルビニル、 m -又は p -メトキシフェニル、 m -又は p -クロロフェニル、 m -又は p -ブロモフェニル、 m -又は p -フルオロフェニル、3-クロル-2-メチルベンゼン、4-クロル-2-メチルベンゼン、3-クロル-4-メチルベンゼン、3,5-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニルヒドラジン、3-エニルヒドラジン、3,4,5-トリエニルヒドラジン、3-ニトロベンゼン、4-ニトロフェニルヒドラジン、安息香酸、 p -ヒドラ

ドラジン、6-メチル-8-ピリジルヒドラジン及び2-メチル-8-ピリジルヒドラジンなど。

ロッド編、ケミストリー・オブ・カーボン・コンパウンズ第Ⅱ巻834頁1956年、エルセビア・パブリッシング社出版の記載によれば、次式で示されるように3-ヒドロキシフタライド(A)は2-ホルミル安息香酸(B)と互変異性体の関係にある。



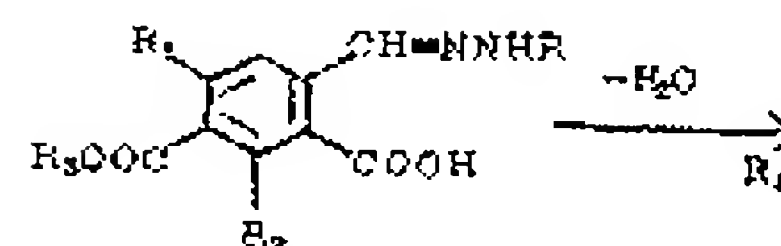
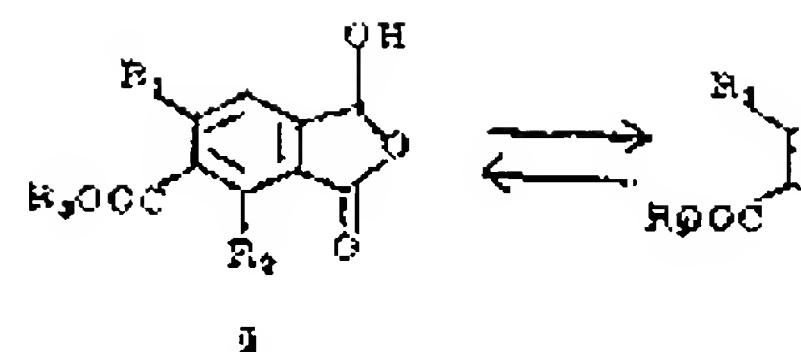
同様にして式Ⅰの化合物は2-ホルミル安息香酸誘導体の化合物に異性化し、次いでその構造で式Ⅱのヒドラジン誘導体と反応するものと考えられる。従つてその反応経過は次式により示される。

— 7 —

特に式Ⅱの化合物を塩の形で用いる際には、当量より多い酢酸ナトリウムを添加することが好適である。

目的物質は常法により、例えば抽出又は再結晶法などの操作により容易に単離精製でき、目的物質の収率は理論量の60～80%である。

さらに、Rがニトロフェニル基である式Ⅰの化合物を還元することにより、対応する式Ⅰのアミノフェニル化合物が得られる。この還元は、ベンゼン核に直接するニトロ基のアミノ基への還元は普通一般に使用される方法で、例えばラネーニッケル、酸化白金又はパラジウム-活性炭などの触媒を用いる炭酸還元法、あるいは硝酸と塩化第一錫を用いる還元法などにより行ふことができる。また、Rがカルボキシフェニル基である式Ⅰの化合物も炭酸還元法で還元する。



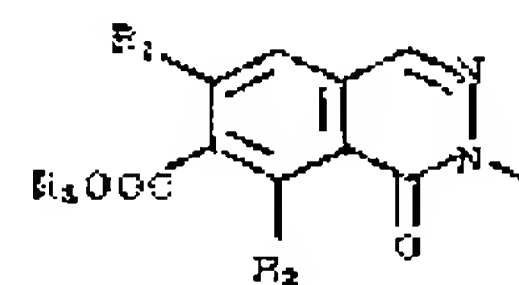
本発明方法の好ましい実施例は次のように操作する。例えはエタノール又はこれに式Ⅰの化合物1モルに1～2モルの量の式Ⅱの反応混合物を50～100すると、反応は漸かに進行する。反応は沸点付近の温度では反了する。本発明方法に於いては酢酸ナトリウムを添加。

— 8 —

対応する式Ⅰのヒドロキシ化合物。

式Ⅰの化合物はトロンボ：用及び血管平滑筋弛緩作用：管障害、虚血性心疾患及びびに治療に有用である。

式Ⅰの化合物のうち、—Ⅰ



(式中Rはヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、ニトロフェニル基又はアルコキシカルボ

持

ら成る混合物を5時間煮沸還流させる。反応溶液を減圧下に濃縮したのち水で希釈し、希塩酸で弱酸性となし、エチルエーテルで抽出する。エーテル抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを留去し、残留物をエタノール-n-ヘキサンから再結晶すると、融点138〜139.5℃の7-エトキシカルボニル-6,8-ジメチル-2-フェニル-1-フタラゾン2.01gが得られる。収率はフタライドに対し過剰量の62.5%である。

実施例2

(a) 7-エトキシカルボニル-6,8-ジメチル-2-(p-カルボキシフェニル)-1-フタラゾンの製造:

6-エトキシカルボニル-5,7-ジメチル-3-ヒドロキシフタライド1.25g、p-ヒドロキシ安息香酸1.37g及びエタノール50mlから成る混合物を5時間煮沸還流させる。次いで減圧下にエタノールを留去することにより反応液を濃縮したのち水で希釈し、希塩酸で弱酸性となし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル

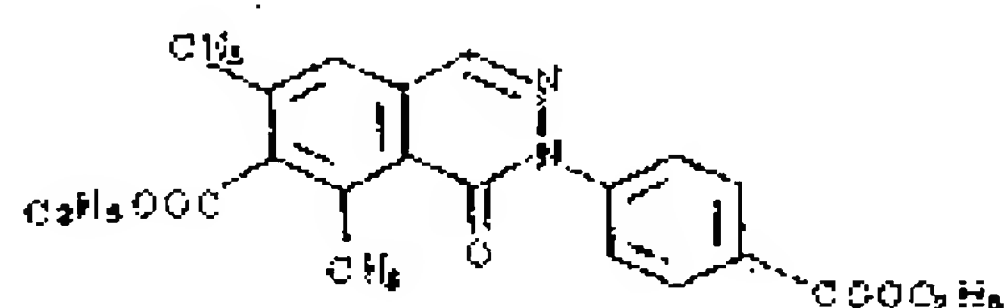
抽出液を芒硝で乾燥し、溶剤物をエタノールから再結晶す〜256℃の7-エトキシカルボニル-2-(p-カルボ1-フタラゾン1.115g(

(b) 7-エトキシカルボニル-2-(p-エトキシカルボ1-フタラゾンの製造:

(a)により得られた7-エト6,8-ジメチル-2-(p-ル)-1-フタラゾン1.22ル1.5ml及び濃硫酸1.5mlかえ、2時間煮沸還流させる。水で希釈し、酢酸エチルで抽出液を濃硫酸ナトリウム飽順次洗浄したのち、無水硫酸乾燥する。溶剤を留去し、残留ら再結晶すると、融点147エトキシカルボニル-6,8-p-エトキシカルボニルフェ

- 11 -

ラゾン1.10g(理論量の84%)が得られる。このものは下記の構造式で表わされる。



マスペクトル: m/e 394 (M⁺)

NMR スペクトル: δ (ppm, CDCl₃ 中で測定)

1.43 (6H, 三重線), 2.48 (3H, 単一線),
2.90 (3H, 単一線), 4.43 (2H, 四重線),
4.50 (2H, 四重線), 7.44 (1H, 単一線),
7.78 (2H, 二重線), 8.19 (1H, 単一線),
8.24 (2H, 二重線)

実施例3

3.0mlから成る混合物を5時次いで溶剤を留去して得られホルムに溶解し、シリカゲルラムを通してろ過し、さらに出する分画からクロロホルムをエタノールから再結晶する151℃の7-エトキシカルメチル-2-(p-エトキシフタラゾン1.40g(理論量でれる。

マスペクトル: m/e 362.2

NMR スペクトル: δ (ppm)
1.45 (3H, 三重線),
2.90 (3H, 単一線),
7.49 (1H, 単一線),

6,8-ジメチル-2-(p-エトキシフェニル)-1-イソフタラゾン367mgをジオキサン100ml中に溶解し、これに酸化白金50mgを添加したのち、水素ガス雰囲気中で常圧下に振盪する。7時間振盪して水素ガスの吸収が終了したのち、触媒を濾過し、溶液から溶剤を蒸去し、残留物を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶すると、融点133~134℃の7-エトキシカルボニル-6,8-ジメチル-2-(p-アミノフェニル)-1-イソフタラゾン263mg(理論量の78%)が得られる。

マススペクトル: m/e 337 (M⁺), 308, 292
NMR スペクトル: δ (ppm, CDCl₃ 中で測定)

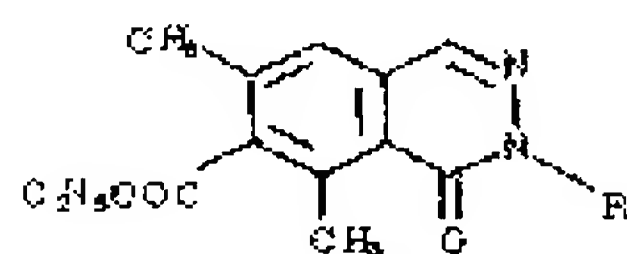
1.42 (3H, 三重線), 2.43 (3H, 単一線),
2.89 (3H, 単一線), 3.22 (2H, ブロード単一線), 4.46 (2H, 四重線), 6.71 (2H, 二重線), 7.33 (2H, 二重線), 7.86 (1H, 単一線), 8.08 (1H, 単一線)

(c) 7-エトキシカルボニル-6,8-ジメチル-2-(p-ヒドロキシフェニル)-1-イソフタラゾンの製造:

- 15 -

実施例 4 ~ 16

実施例 1, 2 (a) 又は 3 (a) と同様に操作して、6-エトキシカルボニル-5,7-ジメチル-3-ヒドロキシフタライドに、次表に示す式Ⅱの化合物をそれぞれ作用させると、式 Ia で表わされる目的生成物が理論量の 50 ~ 80 % の収率で得られる。



Ia

実施例	式Ⅱの化合物	式 Ia の化合物の R	生成物の融点 (°C) 及び再結晶溶剤
4	o-トリルヒドラジン	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	106~108 エチルエーテル-n-ヘキサン

待

(b) により得られた 7-エ
6,8-ジメチル-2-(p-
-1-イソフタラゾン希塩酸
ムを用いて常法によりシア
酸を添加し、水浴上で10
加熱することにより、融点
℃(酢酸エチル-n-ヘキ
7-エトキシカルボニル-
-(p-ヒドロキシフェニル
ンが56%の収率で得られ

- 16 -

8	p-クロロフェニルヒ ドラジン	4-Cl-
9	m-メトキシフェニル ヒドラジン	3-CH ₃ O-
10	p-メトキシフェニル ヒドラジン	4-CH ₃ O-
11	p-ブromoフェニルヒ ドラジン	4-Br-
12	3-クロル-4-メチ ルフェニルヒドラジン	
13	3,4-ジメトキシフェ ニルヒドラジン	
14	3,4,5-トリメトキシ フェニルヒドラジン	

試験例

プロスタグランジン合成阻害作用の検定:

血小板約 $10^5/\text{ml}$ 個を含有する洗浄血小板
 浮遊液 2 ml に、実施例 1 の化合物 21 μg のジ
 メチルスルホキシド 100 μl 中の溶液を加え、
 37℃で2分間インキュベートしたのち、[1-¹⁴C]
 アラキドン酸 2 μCi を $\sqrt{\text{ミリセル}}$ 加えてさらに37
 ℃で20分間インキュベートする。次いで 1
 規定塩酸、メタノール及び酢酸エチルの混合液
 (容量比 1:1:4) を用いて混合物の pH 値
 を弱酸性となし、エチルエーテルで抽出する。
 エーテル抽出液を蒸留で乾燥したのち窒素ガス
 雰囲気中でエーテルを蒸発させ、残留物をシリ
 カゲル薄層プレート上に塗布する。薄層プレ
 ートをイソオクタン、酢酸エチル、酢酸及び水か
 ら成る混合液(容量比 5:1:2:10) で
 展開したのち、薄層クロマトスキャナーを用
 いてクロマトグラムの放射能を測定する。アラ
 キドン酸及びそれぞれのプロスタグランジンの
 R_f 値に対応する展開距離の相対的な放射能強
 度を下表に示す。なお対照試験においてはジメ

— 19 —

ナルスルホキシド 100 μl を

	アラキドン酸	HETE
対照試験	294	340
実施例 1 の化合物	363	313

HETE:

1,2-ヒドロキシ-5,8
 テトラエン酸

HHT:

1,2-ヒドロキシ-5,8
 トリエン酸

出願人 石 川
 代理人 井理士 小

— 20 —

第 1 頁の続き

- ⑫発 明 者 伊藤茂
 流山市向小金新田77の17
 ⑬発 明 者 高嶋芳美
 昭島市朝日町4丁目13の11
 ⑭発 明 者 小林正彦
 国分寺市日吉町3丁目28の7